

Thérapie génique germinale et transhumanisme: entre amélioration de la qualité de vie et eugénisme

Claire Misi, Marine Migliore, Antoine Chevallier, Guylène Nicolas, Véronique Andrieu, Aurélie Mahalatchimy

▶ **To cite this version:**

Claire Misi, Marine Migliore, Antoine Chevallier, Guylène Nicolas, Véronique Andrieu, et al.. Thérapie génique germinale et transhumanisme: entre amélioration de la qualité de vie et eugénisme. Conférence " Transhumansime :de nouveaux droits " Partie 2, May 2021, Aix-en-Provence, France. halshs-03405330v2

HAL Id: halshs-03405330
https://shs.hal.science/halshs-03405330v2

Submitted on 18 Jan 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Thérapie génique germinale et transhumanisme: entre amélioration de la qualité de vie et eugénisme

C. MISI [1], M. MIGLIORE1 , A. CHEVALLIER1, G. NICOLAS2, V. ANDRIEU3, A. MAHALATCHIMY4

[1] Etudiants en 4ème année de sciences pharmaceutiques, Aix-Marseille Université; [2]Maître de conférences en droit public, UMR 7268 ADES CDSA, Aix-Marseille Université; [3] Docteur en Pharmacie – Maître de conférences en pharmacie galénique, Aix-Marseille Université; [4]CR CNRS, UMR 7318 DICE CERIC, CNRS-Aix-Marseille Université - Université de Pau et des Pays de l'Adour - Université de Toulon et du Var.

Introduction

Le transhumanisme peut être défini comme un ensemble de techniques visant à améliorer les capacités humaines, qu'elles soient physiques ou mentales, via un usage avancé de nanotechnologies et de biotechnologies. Aujourd'hui, les progrès de la médecine et les technologies associées nous poussent à réfléchir à la règlementation qui concerne ce mouvement qui ne cesse de faire parler de lui.

C'est dans ce cadre que nous avons décidé de prendre l'exemple de la thérapie génique germinale afin d'introduire cette notion en développant deux exemples d'utilisation de cette technique généralement considérée comme transhumaniste.

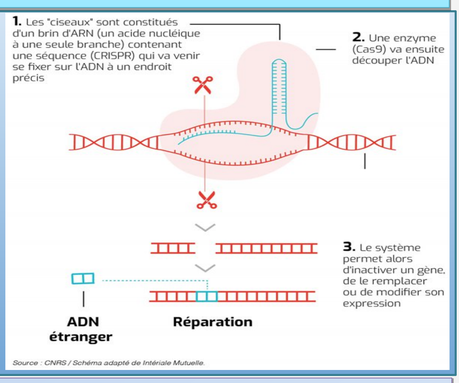
Qu'est-ce que la thérapie génique germinale ? C'est une méthode thérapeutique de thérapie génique, c'est-à-dire utilisant les gènes et l'information dont ils sont porteurs pour traiter une maladie génétique ou modifier un comportement cellulaire, qui impliquent la transmission des modifications à la descendance de l'individu concerné par cette thérapie. Les modifications génétiques sont donc réalisées sur les cellules sexuelles, dites germinales, ou sur l'embryon à un stade très précoce de son développement. A l'inverse, dans le cas de la thérapie génique somatique, il n'y a pas de transmission à la descendance car les cellules modifiées sont non sexuelles, dites somatiques. Cette thérapie génique germinale pose aujourd'hui beaucoup d'interrogations juridiques, éthiques, scientifiques et déontologiques, entre volonté d'éradication de maladies chroniques et dérives scientifiques : comment doit évoluer le droit français ?

Stratégie CRISPR-Cas9

Dans les années 90, la thérapie génique germinale humaine fait beaucoup parler d'elle mais elle est généralement prohibée pour garantir le respect de la dignité humaine.

Depuis 2012, la découverte d'un nouveau système CRISPR-Cas9 a révolutionné l'édition génomique. Cette technique permet de modifier un génome très facilement de manière ciblée. CRISPR-Cas9 fonctionne comme des ciseaux génétiques : il cible une zone spécifique de l'ADN, la coupe et y insère la séquence ADN que l'on souhaite.

CRISPR-Cas9 appelé aussi « ciseaux moléculaires » est un complexe formé de deux éléments : d'un côté, un brin d'ARN, de séquence homologue à celle de l'ADN que l'on veut exciser, et de l'autre, une endonucléase, le Cas9. Dans la cellule, le brin d'ARN reconnaît la séquence homologue sur l'ADN et s'y place. L'enzyme Cas9 se charge alors de couper la chaîne ADN complémentaire à ce brin ARN. Le « trou » laissé par le passage du CRISPR-Cas9 pourra alors être comblé par n'importe quel nouveau fragment d'ADN. D'autres techniques existent comme les méganucléases, les nucléases à doigt de zinc, les TALENs. Mais CRISPR-Cas9 est désormais la méthode la plus utilisée car c'est une technique plus simple, plus précise et peu coûteuse. Six ans après l'arrivée de cette technique, plus de 9350 études utilisant CRISPR-Cas9 ont étés publiées, 4 différents types de ciseaux moléculaires sont utilisés par les chercheurs et une dizaine d'essais cliniques sont en cours, utilisant l'outil génomique.Cette technique semble donc prometteuse pour modifier un génome et les caractéristiques qui en découlent.



CRISPR-Cas9 et VIH

En 2018, un chercheur chinois, He Jiankui, postait une vidéo singulière dans le monde scientifique.

En effet, il a révélé avoir utilisé la méthode CRISPR-Cas9 afin de modifier des gènes d'embryons humains.

Il a mené une expérience dans laquelle il a recruté une dizaine de couples « sérodiscordants », c'est-à-dire dont le mari était positif au VIH et la femme indemne. Il a ensuite proposé une fécondation *in vitro* à chaque couple afin d'obtenir des embryons pour lesquels il a modifié le gène CCR5. Le CCR5 est un corécepteur présent à la surface de la cellule humaine, facilitant l'intégration du virus au génome. Une fois le gène codant CCR5 modifié, il ne peut plus se rendre à la membrane. Il est donc désactivé, ce qui rend l'intégration du virus impossible, ainsi la personne est considérée comme résistante au virus VIH.

Au total, 16 embryons sur 22 ont été édités, et 11 ont été utilisés lors de 6 tentatives d'implantation avant la naissance de deux jumelles génétiquement modifiées.

A ce jour, il n'existe que peu de données relatives à cette expérience et ce manque de connaissance ne nous permet pas d'affirmer qu'il s'agit d'une thérapie génique germinale à proprement parler. Cela pourrait être le cas si les embryons ont été modifiés à un stade très précoce de leur développement et si les cellules germinales des bébés ont été modifiées, car il y a une possibilité de transmission à leur descendance. En 2018, le chercheur chinois a été condamné en Chine à trois ans de prison ferme et à 3 millions de yuans (386 000 euros) d'amende pour « pratique illégale de la médecine ».

CRISPR-Cas9 et CMH

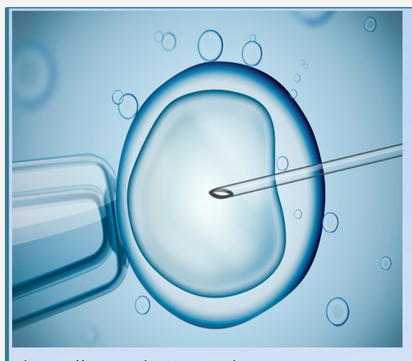
Une équipe de chercheur de l'Oregon Health and Science University à Portland aux Etats Unis, a choisi de corriger une mutation sur le gène MYBPC3 responsable d'une cardiomyopathie hypertrophique héréditaire (CMH).

Cette maladie touche 1 personne sur 500 et est la cause la plus fréquente de mort subite du sportif. C'est une maladie autosomique dominante, c'est-à-dire qu'un seul allèle muté suffit pour provoquer la maladie.

Dans cette étude, l'édition du gène a été réalisée après fécondation *in vitro* entre le spermatozoïde d'un patient porteur de la mutation sur un seul allèle et un ovocyte sain. Le complexe CRISPR-Cas9 a été injecté directement dans l'œuf (en phase S du cycle cellulaire : phase précoce de réplication d'ADN) 18h après fécondation par micro-injection. Cette injection a été efficace avec des taux de survie de 97 % (sur 70 cellules-œufs, 68 ont survécu) .

Les chercheurs ont changé leur approche en injectant CRISPR-Cas9 en même temps que le spermatozoïde lorsque l'ovocyte était dans une phase postérieure (Phase M du cycle cellulaire : mitose, division cellulaire). Avec cette modification, le taux de cellules embryonnaires exemptes de la mutation a atteint 72% et il y avait absence d'embryon en mosaïque : des embryons qui possèdent des cellules normales et des cellules mutées.

Quels sont les problèmes posés ?



https://www.shutterstock.com

Au niveau scientifique

- Dépasser la barrière des anticorps : Face aux anticorps contre les protéines de type Cas9, une solution serait de développer un système Cas9 à partir de bactéries qui ne colonisent pas ou n'infectent pas les humains.
- Dépasser l'effet *off-target* : il est facile de cibler un gène spécifique avec CRISPR-Cas9, mais cela peut entraîner d'autres modifications non désirées en d'autres endroits du génome. Pour une modification souhaitée avec l'enzyme Cas9, les chercheurs peuvent se retrouver avec des dizaines de modifications *off-target* . Des améliorations du système CRISPR-Cas9 permettent de diminuer ces effets indésirables.

Au niveau juridique

- Doit-on autoriser la thérapie génique germinale en vue de prévenir des maladies tel le VIH ?
- Doit-on autoriser la thérapie génique germinale pour traiter des maladies comme la CMH ?
- Les caractéristiques de CRISPR-Cas9 (facilité d'utilisation, coût peu élevé) doivent-elles conduire à une révision de la règlementation actuelle pour autoriser la thérapie génique germinale sous certaines conditions? L'interdiction juridique de la thérapie génique germinale est-elle suffisante au regard de la facilité d'utilisation de CRISPR-Cas9 ?

Au niveau éthique

- Vu le développement peu coûteux de la technique CRISPR-Cas9 est-il légitime d'interdire la thérapie génique germinale basée sur cette technique pour traiter, diagnostiquer, ou prévenir des maladies ?
- Peut-on renforcer l'égalité entre les individus en généralisant le recours à cette technique ?

Positionnement et évolution du droit

Plusieurs textes et conventions tels que la convention d'Oviedo, le code civil et le code de la santé publique peuvent être appliqués ici.

La **Convention d'Oviedo** pour la protection des droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine est le seul instrument juridique international contraignant pour la protection des droits de l'Homme dans le domaine biomédical.

- Article 18 : « lorsque la recherche sur les embryons *in vitro* est admise par la loi, celle-ci assure une protection adéquate de l'embryon ». De même, « la constitution d'embryons humains aux fins de recherche est interdite ».
- Article 13 : « une intervention ayant pour objet de modifier le génome humain ne peut être entreprise que pour des raisons préventives, diagnostiques ou thérapeutiques et seulement si elle n'a pas pour but d'introduire une modification dans le génome de la descendance ».

L'article 16-4 du **Code Civil français** dispose: « Nul ne peut porter atteinte à l'intégrité de l'espèce humaine […] Sans préjudice des recherches tendant à la prévention et au traitement des maladies génétiques, aucune transformation ne peut être apportée aux caractères génétiques dans le but de modifier la descendance de la personne ».

L'article L 2151-5-IV **Code de la Santé Publique** prévoit que « les embryons sur lesquels une recherche a été conduite ne peuvent être transférés à des fins de gestation ». « Sans préjudice du titre IV (ci-dessus mentionné), des recherches biomédicales menées dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation peuvent être réalisées sur des gamètes destinés à constituer un embryon ou sur l'embryon *in vitro* avant ou après son transfert à des fins de gestation si chaque membre du couple y consent ». Plusieurs **comités d'éthiques** comme le Comité Consultatif National d'Ethiques (CCNE) ont confirmé leurs avis défavorables concernant la thérapie génique germinale. Lors du sommet de Washington en 2015, la tonalité générale des recommandations était favorable à l'expérimentation sur les lignées germinales une fois les problèmes techniques résolus (notamment du *off-target*). De plus, en mars 2020, les 3 comités britannique, allemand et français demandaient un moratoire international sur les thérapies géniques germinales dans une déclaration commune intitulée « Ethique et modification ciblée du génome humain transmissible à la descendance ».

Discussion

CRISPR-Cas9 a été considéré « découverte capitale de l'année 2012 » et présente un intérêt majeur pour lutter contre certains cancers ou maladies liés à la mutation d'un gène bien particulier. Cependant, les problèmes éthiques et de sécurité prédominent encore concernant les applications humaines. En effet, des améliorations techniques considérables sont encore nécessaires avant d'envisager des essais cliniques ainsi qu'une réflexion attentive dans les domaines de la déontologie, de la bioéthique, du droit et de la médecine pour éviter toute dérive éthique.

Il apparaît nécessaire de discuter d'un encadrement précis et particulier concernant la thérapie génique germinale dans sa pratique. Celui-ci pourrait évoluer vers un futur tourné vers la guérison de pathologies chroniques et héréditaires, tout en ne dépassant pas une limite d'amélioration de fonctions non vitales, physiques et cognitives. Ces modifications devant une commission d'approbation composée de professionnels de santé, bioéthique et déontologie, devront démontrer un bénéfice certain afin d'être approuvées. Chaque année, 1 million de personnes meurent des suites du VIH et déjà plus de 35 millions de personnes sont mortes des suites de ce virus. Les modes de transmission du VIH étant multiples, et notamment pour la descendance, il serait propice que cette technique soit approuvée pour traiter cette maladie qui est un problème majeur de santé publique et qui touche le plus souvent des personnes jeunes, généralement en bonne santé. La thérapie germinale permettrait ainsi de guérir définitivement, chez le futur enfant et dans toute sa descendance, une maladie souvent délétère. Quand la technique sera devenue sûre, quelles raisons y aurait-il de s'y opposer ? Certains craignent le dépassement de la finalité thérapeutique et voient à l'horizon, le transhumanisme. Certes, le génie génétique permettrait, en théorie, de s'y diriger, mais dans les faits, il n'y a pas de raison de le craindre si on place des barrières juridiques adaptées. Par ailleurs, cette méthode soulève plusieurs questions : quelles maladies génétiques doivent être éradiquées ? S'agira-t-il de maladies extrêmement invalidantes, avec une très basse qualité de vie pour les personnes affectées ? Ou des maladies qui apparaissent plus tard dans la vie? Ou encore des risques de maladie? Et si un jour on passait à la modification de gènes qui codent pour donner des traits physiques désirables? Aujourd'hui, on pourrait déjà sélectionner des embryons sur la base de leur variante du gène de la myostatine, un régulateur du développement musculaire. Nous pourrions bien entendu renforcer les égalités au niveau génétique des êtres humains, car tous les individus traités par cette technique ne pourraient pas développer certaines maladies génétiques ou par exemple être infectés par le VIH. Cela inhiberait donc les facteurs de risques de beaucoup de maladies infectieuses qui sont souvent dépendants des conditions socio-économiques et environnementales.

Que son coût soit élevé ou faible, que son utilisation soit difficile ou facile ne modifie en rien les problèmes techniques majeurs. Une fois ces problèmes techniques levés, la vision globale concernant la thérapie génique germinale pourra alors évoluer. Alors ce jour-là, une révision de la réglementation pourra être envisagée dans le respect des principes fondamentaux, en particulier la protection de la dignité humaine.

Références

Bertrand Jordan. Thérapie génique germinale, le retour ? Med Sci Vol31, 691-695 (Juin-Juillet 2017)

Bertrand Jordan. Sommet de Washington : feu orange pour la thérapie germinale ? Med Sci Vol 32 Nº2, 217-220 (Février 2016)

Gilbert Hottois. La thérapie génique germinale en discussion. Bioéthique Vol54 Nº2 (Juin 1998)

lejournal.cnrs.fr/articles/innovations-biomedicales-le-droit-comme-garde-fou (18/02/2020)

theconversation.com/le-droit-et-crispr-quel-encadrement-juridique-pour-ledition-des-genomes-120542 (05/03/2020)

Ma H., Marti-Gutierrez N., Park S. et al. Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos. Nature 548, 413–419 (2017)

H. T. Greely. CRISPR'd babies: human germline genome editing in the'He Jiankui affair'- (2019)

Académie Nationale de Médecine. Modifications du génome des cellules germinales et de l'embryon humains. (12 Avril 2017)

UNESCO International Bioethics Committee , Rapport sur la thérapie génique humaine (1994)